

# TRATAMENTO DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

**Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIC com base no artigo original:**

Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression

**Autores:** Fawcett J, Barkinb RL (St. Luke's Medical Center, Chicago, EUA)

**Fonte:** Journal of Affective Disorders 1998;51:267-285.

## Introdução

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma doença com alta prevalência<sup>1</sup> que envolve o desequilíbrio dos sistemas de neurotransmissão serotoninérgico, noradrenérgico e dopaminérgico<sup>2,3</sup>.

Os objetivos do tratamento antidepressivo são atingir a remissão dos sintomas na fase aguda e prevenir a recidiva a curto e a longo prazo<sup>4</sup>. As recidivas causam morbidade importante, reduzem a capacidade funcional dos pacientes e aumentam o risco de suicídio<sup>5</sup>.

## Farmacologia

A mirtazapina é um antidepressivo com dupla ação, agindo no sistema serotoninérgico e no noradrenérgico; ela também tem ação antagonista nos receptores alfa-2 pré-sinápticos, o que intensifica a atividade de serotonina e noradrenalina no sistema nervoso central<sup>6-8</sup>.

Ao mesmo tempo que possui alta afinidade pelos receptores histamínicos H1 e pelos receptores 5-HT<sub>2AC</sub> e 5-HT<sub>3</sub><sup>9</sup>, a mirtazapina apresenta baixa afinidade relativa pelos receptores pós-sinápticos, pelos receptores alfa-2 periféricos e pelos receptores muscarínicos. Essas características podem explicar seu perfil favorável quanto aos eventos adversos, se comparado ao dos antidepressivos tricíclicos e dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina<sup>9</sup>.

## Eficácia Clínica

Foi administrada em 4.500 pacientes em um programa mundial de desenvolvimento clínico e se mostrou eficaz no tratamento do TDM moderado e grave a curto e a longo prazo (até 72 semanas)<sup>9</sup>.

### Mirtazapina versus placebo

Foram publicados seis estudos importantes, que mostraram que a mirtazapina é significativamente mais eficaz que o placebo<sup>10-15</sup> em pacientes com TDM e pontuação  $\geq 18$  na escala de depressão de Hamilton (HAMD). Em três desses estudos, a mir-

tazapina se mostrou superior ao placebo ( $p < 0,05$ ) já na primeira semana de tratamento<sup>10,13,15</sup>, com resposta sustentada até o final do estudo. A mirtazapina ainda foi associada à melhora de outros sintomas, como ansiedade, somatização e distúrbios do sono<sup>10-13</sup>. Além da superioridade em relação ao placebo apontada pela HAMD, a mirtazapina também apresentou melhores resultados pela escala de depressão de Montgomery-Asberg (MADRS)<sup>11</sup>.

Em metanálise de estudos controlados com placebo que incluiu 495 pacientes, a mirtazapina se associou a melhora superior ao placebo ( $p < 0,05$ ) no tratamento dos sintomas depressivos em todas as avaliações<sup>16</sup>.

### Mirtazapina versus controles ativos

A mirtazapina foi comparada com a amitriptilina em estudos de seis semanas de seguimento. Ambos os tratamentos apresentaram taxas de resposta significativas (redução  $\geq 50\%$  na pontuação HAMD). No final do estudo, 70% dos pacientes que haviam recebido a mirtazapina (dose média de 22 mg) foram considerados respondedores; no grupo amitriptilina, a taxa foi de 58%; e 33% no grupo placebo<sup>13</sup>. Outra avaliação, com 150 pacientes, revelou que houve eficácia comparável entre os dois fármacos<sup>15</sup>.

Também foi realizada a comparação da mirtazapina com a trazodona em pacientes ambulatoriais com TDM moderado ou importante. Os grupos de tratamento ativo apresentaram maior redução da pontuação HAMD e melhora significativa dos distúrbios cognitivos e do sono, em comparação com o grupo em que se administrou placebo. Não houve diferenças significativas entre a mirtazapina e a trazodona<sup>14</sup>.

Um estudo randomizado e duplo-cego que incluiu 200 pacientes hospitalizados por TDM mostrou uma eficácia superior da mirtazapina em relação à trazodona segundo a HAMD, a escala psiquiátrica breve (BPRS), a escala de depressão de Beck e a escala de impressão global psiquiátrica (GAS). A taxa de resposta assinalada pela mirtazapina foi de 78% no dia 42, enquanto a da trazodona foi de 61%<sup>17</sup>. Em outro estudo com pacientes hospitalizados por TDM, a mirtazapina teve eficácia semelhante à observada com o uso da clomipramina<sup>18</sup>.

A mirtazapina foi igualmente comparada com a fluoxetina em um estudo randomizado e duplo-cego com seis semanas de seguimento. Desse estudo participaram 133 pacientes (ambulatoriais e internados) com TDM (HAMD  $\geq$  21, sendo que a maioria dos integrantes apresentava pontuação maior ou igual a 25). A redução da pontuação HAMD foi mais acentuada no grupo mirtazapina do que no grupo fluoxetina ( $p \leq 0,05$ ) nas semanas 3 e 4. Na semana 6, a pontuação HAMD foi de 11,8 e 15,8 nos grupos mirtazapina e fluoxetina, respectivamente<sup>19</sup>.

## Segurança

A mirtazapina apresenta excelente perfil de tolerabilidade e segurança<sup>9</sup>. A maioria dos eventos adversos observados com a mirtazapina é leve e transitório, e sua intensidade e frequência diminuem com o uso, mesmo se eventualmente a dose for aumentada<sup>9</sup>.

Os eventos adversos mais frequentes foram sedação/sonolência e ganho de peso. A sedação/sonolência foi observada com doses baixas, o que pode ser desejável em alguns tratamentos, e diminuiu em intensidade e frequência ou desapareceu com o aumento da dose<sup>13,20</sup>. Acredita-se que isso tenha ocorrido pela ativação noradrenérgica com doses maiores, que suplanta a atividade anti-histamínica<sup>7,21,22</sup>. O aumento do apetite e o ganho de peso também diminuem com o tempo de uso<sup>20</sup>.

Não foi associada a alterações laboratoriais clinicamente significativas nem a mudanças de sinais vitais; da mesma forma, não se vinculou à disfunção sexual<sup>9</sup>. Apenas 0,6% dos pacientes se queixou de disfunção sexual com a mirtazapina, enquanto 1,7% sob uso de placebo apresentou essa queixa<sup>7,20</sup>. O tratamento com mirtazapina fez diminuir a ideação suicida, portanto, esse fármaco não teve nenhuma associação com o aumento desse sintoma<sup>9</sup>.

A superdosagem de mirtazapina parece ser mais segura que a dos antidepressivos tricíclicos<sup>23</sup>. Esse fármaco apresenta índice terapêutico amplo; com base em seis casos de superdosagem, em que a quantidade ingerida foi de dez a trinta vezes superior à dose máxima prescrita, observou-se que não houve eventos fatais nem cardiovasculares nesses pacientes<sup>9</sup>.

É baixa a propensão da mirtazapina de produzir interação farmacológica, especialmente a relacionada às isoenzimas do citocromo P450. Análises de pós-comercialização mostraram que o uso concomitante com opioides, anticonvulsivantes ou anti-hipertensivos não se associou a reações adversas clinicamente relevantes<sup>7</sup>.

## Populações Específicas

Foram avaliadas a eficácia e a segurança da mirtazapina em pacientes com idade entre 55 e 80 anos. A resposta do fármaco foi superior quando comparado ao placebo. Além disso, constatou-se que o medicamento foi bem tolerado por essa população, e a maioria dos eventos adversos relatados situou-se entre os leves e moderados<sup>14</sup>.

Também foi evidenciada a eficácia da mirtazapina em pacientes com transtorno de ansiedade generalizado (melhora na escala de ansiedade de Hamilton e na escala de ansiedade de Zung)<sup>24</sup>. Em uma metanálise que envolveu oito estudos randomizados, duplos-cegos e controlados ficou demonstrado que a mirtazapina contribuiu para a melhora da ansiedade/agitação e ansiedade/somatização desde a primeira semana de tratamento em pacientes com TDM e pontuações elevadas nos referidos itens da escala HAMD<sup>25</sup>.

## Conclusão

**A mirtazapina é um antidepressivo com dupla ação – age nos sistemas noradrenérgico e serotoninérgico –, o que a torna eficaz no tratamento do TDM. A mirtazapina também pode ser administrada em pacientes com ansiedade, agitação, distúrbios do sono e comorbidade com psicose, devido a alguns efeitos ansiolíticos aparentes<sup>9,26</sup>.**

### Referências Bibliográficas:

1. Angst, J., 1992. Epidemiology of depression. *Psychopharmacology* 106, S71-S74.
2. Van Praag, H.M., Asni, G.M., Kahn, R.S. et al., 1990. Monoamines and abnormal behavior: a multiaminergic perspective. *Br. J. Psychiatry* 157, 723-734.
3. Delgado, P., Miller, H.L., Salomone, R.M. et al., 1993. Monoamines and the mechanism of antidepressant action: effects of catecholamine depletion on mood of patients treated with antidepressants. *Psychopharmacol. Bull.* 29, 389-396.
4. Prien, R.F., 1987. Long term treatment of affective disorders. In: Meltzer, H.Y. (Ed.), *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*, Raven Press, New York, pp. 1051-1058.
5. Kupfer, D.J., 1991. Long-term treatment of depression. *J. Clin. Psychiatry* 52 (Suppl 5), 28-34.
6. De Boer, Th., Ruijt, G.S.F., Berendsen, H.H.G., 1995. The IS-selective adrenoceptor antagonist Org 3770 (mirtazapine Remeron) enhances noradrenergic and serotonergic transmission. *Hum. Psychopharmacol* 10, 107s-118s.
7. Barkin, R.L., Schwer, W., Barkin, S.J., 2000. Recognition and management of depression in primary care – a focus upon the elderly: a pharmacotherapeutic overview of the selection process among the traditional and new antidepressants. *Am. J Therapeutics* 7(3):205-26.
8. Mullin, J., Lodge, A., Bennie, E., McCreddie, R., Bhatt, G.S., Fenton, G., 1996. A multicentre, double-blind, amitriptyline-controlled study of mirtazapine in patients with major depression. *J. Psychopharmacol.* 10, 235-240.
9. Fawcett J, Barkin RL. 1998. Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression. *Journal of Affective Disorders* 51:267-285.
10. Claghorn, J.L., Lesem, M.D., 1995. A double-blind placebo controlled study of Org 3770 in depressed outpatients. *J. Affect. Disord.* 34, 165-171.
11. Khan, M.C., 1995. A randomized, double-blind, placebo-controlled 5-weeks' study of Org 3770 (mirtazapine) in major depression. *Hum. Psychopharmacol.* 10, 119s-124s.
12. Vartiainen, H., Leinonen, E., 1994. Double-blind study of mirtazapine and placebo in hospitalized patients with major depression. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 4, 145-150.
13. Bremner, J.D., 1995. A double-blind comparison of Org 3770, amitriptyline and placebo in major depression. *J. Clin. Psychiatry* 56, 519-525.
14. Halikas, J.A., 1995. Org 3770 (mirtazapine) versus trazodone: a placebo controlled trial in depressed elderly patients. *Hum. Psychopharmacol.* 10, 125s-133s.
15. Smith, N.I.T., Glaudin, V., Panagides, J., Gilvary, E., 1990. Mirtazapine vs. amitriptyline vs. placebo in the treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacol. Bull.* 26, 191-196.
16. Kasper, S., 1997. Efficacy of antidepressants in the treatment of severe depression: The place of mirtazapine. *J. Clin. Psychopharmacol* 17, 19s-28s.
17. van Moffaert, M., deWilde, J., Vereecken, A., Dierick, M., Evrard, J.L., Wilmotte, J., Mendlewicz, J., 1995. Mirtazapine is more effective than trazodone: a double-blind controlled study in hospitalized patients with major depression. *Int. J. Clin. Psychopharmacol.* 10, 3-9.
18. Richou, H. et al., 1995. A multicentre, double-blind, clomipramine-controlled efficacy and safety study of Org 3770. *Hum. Psychopharmacol.* 10, 263-271.
19. Wheatley, D.P., van Moffaert, M., Timmerman, L., Kremer, C.H.E., and the Mirtazapine-Fluoxetine Study Group, 1998. *J. Clin. Psychiatry* 59, 306-312.
20. Sitsen, J.M.A., Zivkov, M., 1995. Mirtazapine: clinical profile. *CNS Drugs* 4 (Suppl I), 39-48.
21. Nelson, J.C., 1997. Safety and tolerability of the new antidepressants. *J. Clin. Psychiat.* 58, 26s-31s.
22. Stimmel, G.L., Dopheide, J.A., Stahl, S.M., 1997a. Mirtazapine: An antidepressant with noradrenergic and specific serotonergic effects. *Pharmacotherapy* 17, 10-21.
23. Frommer, D.A., Kulig, K.W., Marx, J.A., Rumack, B., 1987. Tricyclic antidepressant overdose, a review. *J. Am. Med. Assoc.* 257, 521-526.
24. Sitsen, J.M.A., Moors, J., 1994. Mirtazapine, a novel antidepressant, in the treatment of anxiety symptoms. *Drug Invest.* 8, 339-344.
25. Fawcett, J. 1997. Response to symptoms of anxiety / agitation or anxiety / somatization on the Hamilton depression (HAM-D) scale during treatment with mirtazapine. 150th Annual Meeting of the Am Psychiat Assoc. In: Abstracts on New Research, NR219.
26. Rasmussen, K., Aghajanian, G.K., 1988. Potency of antipsychotics in reversing the effects of a hallucinogenic drug on locus coeruleus neurons correlates with 5-HT binding affinity. *Neuropsychopharmacology* 1, 101-107.

## Mirtazapina, um antidepressivo com dupla ação: na serotonina e noradrenalina, contando com tecnologia de rápida dissolução (SolTab®)

A mirtazapina é um antidepressivo com propriedades únicas, pois figura como um antagonista alfa-2 de ação pré-sináptica central, o que resulta em aumento da neurotransmissão noradrenérgica e serotoninérgica no sistema nervoso central. A mirtazapina ainda apresenta ação antagonista histamínica H1, que está associada à ação sedativa<sup>1-4</sup>. Apresenta também uma mínima ação nos receptores alfa-2 periféricos e nos receptores muscarínicos, o que resulta em perfil de segurança e tolerabilidade favoráveis, sem efeitos anticolinérgicos ou sobre o sistema cardiovascular<sup>4,5</sup>.

**Pelo fato de estar disponível em comprimidos orodispersíveis de 15, 30 e 45 mg, são conferidas algumas vantagens adicionais ao fármaco. A tecnologia dos comprimidos orodispersíveis utilizada – a SolTab® – permite que cada comprimido seja absorvida em até trinta segundos após sua colocação na boca, sem que haja necessidade de engoli-la<sup>6</sup>.**

Essa tecnologia dispensa a necessidade de água, elimina a possibilidade de engasgos e facilita o uso em pacientes idosos, naqueles com sequela de acidente vascular cerebral, em pacientes com distúrbios gastrointestinais, acamados ou em pacientes que se recusam a engolir comprimidos (psiquiátricos), entre outros casos<sup>7</sup>. Isso é possível porque o comprimido se dissipa na saliva por efervescência, que é praticamente imperceptível<sup>8</sup>.

Dessa forma, a mirtazapina é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, atingindo níveis plasmáticos de pico em aproximadamente duas horas<sup>4</sup>. A meia-vida de eliminação é de vinte a quarenta horas, e essa propriedade permite o uso do medicamento em dose única diária<sup>4</sup>.

A possibilidade de se optar por uma das três dosagens – 15, 30 e 45 mg – facilita a titulação do fármaco para o melhor tratamento dos pacientes. A mirtazapina apresenta ótimo perfil de segurança e tolerabilidade<sup>4,5</sup>.

**Alguns dos efeitos adversos observados com a mirtazapina diminuem com a constância de uso, como o aumento do**

**apetite. A sonolência, quando não for um efeito desejado, pode melhorar com o aumento da dose, por maior ativação noradrenérgica perante o estímulo anti-histamínico<sup>2</sup>. Diferentemente de outros antidepressivos, a mirtazapina não está associada à disfunção sexual<sup>5</sup>. A segurança também foi demonstrada por um estudo que avaliou o seu uso em pacientes com idade igual ou superior a 55 anos<sup>9</sup>.**

De forma importante, a mirtazapina foi amplamente investigada em estudos clínicos randomizados e se mostrou eficaz no tratamento do transtorno depressivo maior<sup>5</sup>. Além disso, foi mais eficaz que o placebo e apresentou eficácia antidepressiva semelhante à dos antidepressivos tricíclicos e dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina<sup>5</sup>. A eficácia também foi demonstrada em pacientes idosos<sup>9</sup>.

**Além de ter efeito antidepressivo, a mirtazapina possui propriedades que atuam na melhora do sono e da ansiedade dos pacientes com transtorno depressivo maior. Devido à sua ação anti-histamínica, a mirtazapina tem efeito sedativo, e seu uso no período noturno já foi associado à melhora do sono<sup>5</sup>. Um benefício importante é que a esse medicamento provou-se eficaz na redução da ansiedade dos pacientes depressivos. Estudos randomizados e metanálises demonstraram que a mirtazapina melhora os itens de ansiedade, agitação e somatização da escala de depressão de Hamilton<sup>5</sup>.**

**Concluindo, ao promover aumento da neurotransmissão serotoninérgica e noradrenérgica, a mirtazapina torna-se eficaz no tratamento do transtorno depressivo maior e, adicionalmente, mostra melhora da ansiedade e do sono. Sua apresentação em comprimidos orodispersíveis - SolTab® - facilita a administração pelos pacientes e garante rápida absorção.**

### Referências Bibliográficas:

1. De Boer, Th., Ruijt, G.S.F., Berendsen, H.H.G., 1995. The IS-selective adrenoceptor antagonist Org 3770 (mirtazapine Remeron) enhances noradrenergic and serotonergic transmission. Hum. Psychopharmacol 10, 107s–118s.
2. Barkin, R.L., Schwer, W., Barkin, S.J., 2000. Recognition and management of depression in primary care – a focus upon the elderly: a pharmacotherapeutic overview of the selection process among the traditional and new antidepressants. Am. J Therapeutics 7(3):205-26.
3. Mullin, J., Lodge, A., Bennie, E., McCreadie, R., Bhatt, G.S., Fenton, G., 1996. A multicentre, double-blind, amitriptyline-controlled study of mirtazapine in patients with major depression. J. Psychopharmacol. 10, 235–240.
4. Bula do produto Remeron SolTab®.
5. Fawcett J, Barkinb RL. 1998. Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression. Journal of Affective Disorders 51:267–285.
6. Klancke. Dissolution Testing of Orally Disintegrating Tablets. Dissolution Technologies | MAY 2003.
7. Kumar S, Garg SK. Fast Dissolving tablets (FDTs): current status, new Market opportunities, recente advances in manufacturing Technologies and future prospects. Int J Pharm Pharm Sci 2014;6(7):22-35.
8. Ghosh T, Ghosh A, Prasad D. A review on the new generation orodispersible tablets and its future prospective. Int J Pharm Pharm Sci, 2011;3(1):17.
9. Halikas, J.A., 1995. Org 3770 (mirtazapine) versus trazodone: a placebo controlled trial in depressed elderly patients. Hum. Psychopharmacol. 10, 125s–133s.